

## 【新学術領域研究（研究領域提案型）】

### 生物系

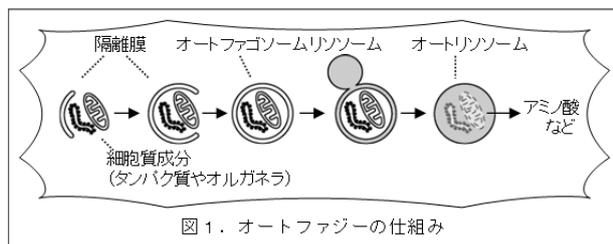


#### 研究領域名 オートファジーの集学的研究：分子基盤から疾患まで

東京大学・大学院医学系研究科・教授 **みずしま のぼる**  
**水島 昇**

#### 【本領域の目的】

生体を形作り、それを機能的な状態に維持するためには、構成成分を合成するとともに、それらを適切に分解処理することが重要である。細胞内には、タンパク質、脂質、糖質、核酸、およびそれらの集合体としての小器官などが存在しており、細胞内分解系は、これらの代謝回転や品質管理を担っている。オートファジーはリソソームを分解の場とする、細胞内の主要分解システムである(図1)。これまで我が国が中心となってオートファジー関連因子の同定や基本生理機能の理解を進め、その結果オートファジーが、飢餓時のアミノ酸プール維持、初期胚発生、細胞変性抑制、細胞内侵入細菌分解、がん抑制、炎症制御などの多彩な生命現象と関連することが明らかになった。



オートファジー研究は今後、メカニズムの全容解明、ヒト疾患との関連を含めた生理・病態生理学的意義の解明などの重要なフェーズに入っていくと考えられる。本計画では、無細胞系構成生物学、構造生物学、細胞生物学、マウス等モデル生物学、ヒト遺伝学、疾患研究を有機的に連携させたオートファジーの集学的研究体制を構築し、我が国発の独自性高い研究を総合的に推進させることを目的とする。

#### 【本領域の内容】

本領域では、オートファジーを無細胞系からヒト疾患まで俯瞰的に扱う。項目は「A01：オートファジーの分子機構と膜動態」と「A02：オートファジーの生理・病態」の2つを設定する。

A01では、無細胞系～酵母～哺乳動物細胞を主たる対象として、オートファゴソーム形成場の構造と特徴、膜伸長機構、オートファジー関連因子の分子機能と構造、オートファゴソームとリソソームの融合機構などの解明を目指す。

A02はマウスモデルやヒト疾患の研究を主として行う。この項目には、オートファジーの代謝生理学的機能や新しい細胞内リモデリング機能、選択的オートファジー、新規リソソーム分解系などの解析、さらにオートファジー関連因子に異常を

もつヒト疾患の病態形成解析などを含む。

また、集学的センターとしての利点を生かし、選択的オートファジーの解析とオートファジー制御化合物の探索については、A01とA02の両方で扱い、分子機構と生理機能の両側面からアプローチする。

総括班では、領域全体の研究の支援・調整・評価、領域会議・シンポジウムの開催を行うと共に、WEBでの情報交換サイト「オートファジーフォーラム」の開設、オートファジーデータベース (<http://www.tanpaku.org/autophagy/index.html>)との連携によって領域外への情報発信を行う。

#### 【期待される成果と意義】

オートファジーは約50年前に発見された細胞の基本的機能でありながら、本格的に研究が開始されるようになったのはこの10数年である。本領域の研究によって、オートファジーの分子機構と膜動態の総合的理解、および分子基盤に基づいた病態生理的役割の理解が進むことが期待される。また、オートファジーは、細胞生物学、生化学、代謝・栄養学、発生学、神経科学、免疫学、腫瘍学、炎症医学、抗加齢医学など、多岐にわたる基礎研究、応用研究、臨床研究と密接に関係するため、本領域の成果は生命科学・医学の発展、さらには関連疾患に対する新しい治療法の開発に大きく貢献すると考えられる。

#### 【キーワード】

リソソーム：約60種類の加水分解酵素を含む細胞内小器官。

オートファジー：細胞質成分をリソソームへ輸送して分解する細胞機能。細胞質の一部がオートファゴソームという特殊な小器官によって囲まれ、それがリソソームと融合する(図1参照)。

#### 【研究期間と研究経費】

平成25年度～29年度  
1,232,300千円